



## · 专题论著 ·



**李涛**，医学博士，主任医师，教授。现任中国科学院大学附属肿瘤医院（浙江省肿瘤医院）骨与软组织肿瘤外科主任，浙江省癌症中心恶性黑色素瘤诊治中心主任。担任中国抗癌协会肉瘤专业委员会常委、软组织肿瘤学组副组长，中国抗癌协会皮肤肿瘤专业委员会常委，浙江省抗癌协会皮肤肿瘤专业委员会主任委员，浙江省抗癌协会骨与软组织肿瘤专业委员会副主任委员，中国继续医学教育协会骨与软组织肿瘤专业委员会常委等。荣获浙江省高层次创新人才称号。此外担任《皮肤及肢端恶性黑色素瘤外科诊治中国专家共识》主编，《中国软组织肿瘤专家共识》《中国临床肿瘤学会CSCO常见恶性肿瘤诊疗指南》编委。擅长各种骨与软组织良恶性肿瘤的治疗，包括骨恶性肿瘤的关节置换等保肢手术，软组织肉瘤的广泛切除及术后缺损的各种肌皮瓣转移修复重建，骨盆、骶骨肿瘤切除及功能重建，脊柱转移癌的手术及综合治疗等。

## 达拉非尼联合曲美替尼用于24例恶性黑色素瘤辅助治疗的回顾性分析

贾东东，李 涛

中国科学院大学附属肿瘤医院（浙江省肿瘤医院）骨与软组织肿瘤外科，中国科学院基础医学与肿瘤研究所，浙江 杭州 310005

**〔摘要〕** 背景与目的：恶性黑色素瘤是最致命的皮肤恶性肿瘤。Ⅲ期黑色素瘤术后复发的风险相对较高，本文回顾性分析了达拉非尼联合曲美替尼作为辅助治疗对携带有*BRAF*突变的中国Ⅲ期恶性黑色素瘤患者的疗效及安全性。**方法**：回顾性分析2019年8月—2022年4月在浙江省肿瘤医院收治的24例接受曲美替尼联合达拉非尼辅助治疗的Ⅲ期皮肤及肢端恶性黑色素瘤的患者。**结果**：在24例患者中，7例为黑色素瘤ⅢB期，11例为ⅢC期，3例为ⅢD期，3例为Ⅲ期（具体分期不明）。截至2022年10月1日，有12例（50.0%）患者完成了1年的辅助治疗。全部24例患者中有5例（20.8%）报告肿瘤复发。1年无复发生存（relapse-free survival, RFS）率为76.2%（95% CI: 65.2%~87.2%）。在皮肤黑色素瘤亚组中，1年RFS率为81.6%（95% CI: 71.6%~91.6%）。2例在辅助治疗期间复发，3例患者在完成治疗方案后复发。20例患者（83.3%）报告了至少一次不良事件，其中7例患者（29.2%）发生了3级或4级的严重不良反应。最常见的不良反应是发热、疲劳和恶心。有4例患者发生了脂膜炎，主要累及大腿及上肢。1例患者（4.2%）因不良事件导致永久停药，2例患者（8.3%）因不良事件导致剂量调整，7例患者（29.2%）因不良事件导致用药中断。**结论**：本研究结果显示，达拉非尼联合曲美替尼辅助治疗可使*BRAF*<sup>V600</sup>突变的Ⅲ期黑色素瘤患者短期获益，耐受性良好。

**〔关键词〕** 恶性黑色素瘤；辅助治疗；靶向治疗；有效性；安全性

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.12.005

中图分类号: R739.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)12-1178-06

**Retrospective analysis of adjuvant therapy with dabrafenib and trametinib for 24 patients with malignant melanoma** JIA Dongdong, LI Tao [Department of Bone and Soft-tissue Surgery, The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC),

第一作者: 贾东东 (ORCID: 0000-0002-6804-4988), E-mail: jiadd@zjcc.org.cn.

通信作者: 李 涛 (ORCID: 0000-0002-5924-0522), E-mail: litaozhaw@163.com.

Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310005, Zhejiang Province, China ]

Correspondence to: LI Tao, E-mail: litaozhaw@163.com.

[ **Abstract** ] **Background and purpose:** Melanoma is the most lethal cutaneous malignant tumor. Patients with resected stage III melanomas have a high risk of recurrence after surgery. This study retrospectively analyzed the efficacy and safety of dabrafenib combined with trametinib in the adjuvant setting for stage III melanoma patients with BRAF mutation in China. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 24 patients with stage III cutaneous and acral malignant melanoma who received adjuvant treatment with trametinib and dabrafenib in Zhejiang Cancer Hospital from August 2019 to April 2022. **Results:** Of the 24 patients, 7 were stage III B, 11 were stage III C, 3 were stage III D, and 3 were stage III (the specific stage was unknown). As of October 1, 2022, 12 patients (50.0%) had completed the protocol for one year. Of the 24 patients, 5 (20.8%) patients relapsed. The 1-year recurrence-free survival (RFS) rate was 76.2% (95% CI: 65.2%-87.2%). In the cutaneous melanoma subgroup, the 1-year RFS rate was 81.6% (95% CI: 71.6%-91.6%). Two patients relapsed during adjuvant therapy, and three patients relapsed after completing the protocol. Twenty patients (83.3%) reported at least one adverse event, of which 7 patients (29.2%) had grade 3 or grade 4 serious adverse reactions. The most common adverse reactions were fever, fatigue and nausea. Panniculitis occurred in 4 patients, mainly involving thighs and upper limbs. One patient (4.2%) permanently stopped taking the drug due to adverse events, the dose was adjusted in 2 patients (8.3%) due to adverse events, and drug treatment was interrupted in 7 patients (29.2%) due to adverse events. **Conclusion:** This study confirmed the short-term benefit and good tolerance of the adjuvant therapy with dabrafenib combined with trametinib in Chinese patients with stage III melanoma with *BRAF*<sup>V600</sup> mutation.

[ **Key word** ] Malignant melanoma; Adjuvant therapy; Targeted therapy; Effectiveness; Safety

恶性黑色素瘤是最致命的皮肤恶性肿瘤。过去几十年，其发病率显著增加。与高加索人相比，其在中国人群的死亡率增长更快<sup>[1]</sup>。即使恶性黑色素瘤在中国的发病率仍然很低，但每年报告的新发病例约为2万例<sup>[2]</sup>。恶性黑色素瘤极易发生淋巴结转移，中国有25.1%的恶性黑色素瘤患者初诊即发现有淋巴结转移。

BRAF是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，其编码基因位于染色体7q34上，激活MAPK/ERK信号转导通路，并被Ras激活<sup>[3-4]</sup>。研究<sup>[5-6]</sup>发现，40%~55%的黑色素瘤患者发生BRAF突变。郭军教授团队通过对432例中国原发黑色素瘤患者的基因检测，发现BRAF突变率为25.9%；其中，肢端型和皮肤型BRAF突变率分别为17.9%和50.0%，其中V600E是最常见的突变位点（87.6%）<sup>[7]</sup>。

对黑色素瘤基因突变的深入了解导致了针对突变BRAF蛋白的特定小分子抑制剂的开发。两个独立的III期临床试验（COMBI-d和COMBI-v）证明了BRAF抑制剂达拉非尼联合MEK抑制剂曲美替尼治疗可提高BRAF突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者的总生存（overall survival, OS）率<sup>[8-9]</sup>。一项在东亚开展的临床试验证实了达拉非尼联合曲美替尼对于东亚晚期恶性黑色素

瘤患者的显著疗效。该治疗队列中，客观缓解率为61%，疾病控制率为97%，中位无进展生存期（progression-free survival, PFS）为7.9个月，主要研究终点与高加索人群研究相似<sup>[10]</sup>。

对于有区域淋巴结转移的黑色素瘤III期患者，特别是III B期、III C期或III D期[根据美国癌症联合会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）第8版分期系统]，即使在完全切除原发性黑色素瘤和区域淋巴结病变后，黑色素瘤复发的风险还是相对较高的。达拉非尼联合曲美替尼的联合应用对复发风险高的黑色素瘤患者显示出临床益处，从而导致美国食品药品监督管理局（Food And Drug Administration, FDA）批准在辅助治疗中进行靶向治疗。日本学者也在真实世界研究中验证了达拉非尼联合曲美替尼作为辅助治疗在日本黑色素瘤患者中的疗效和安全性<sup>[11]</sup>。

本研究回顾性分析了达拉非尼联合曲美替尼作为辅助治疗对24例携带有BRAF突变的III期恶性黑色素瘤患者的疗效及安全性。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

收集2019年8月—2022年4月在浙江省肿瘤医

院接受曲美替尼联合达拉非尼辅助治疗的Ⅲ期皮肤及肢端恶性黑色素瘤的患者。纳入标准: ①组织学证实的Ⅲ期皮肤或肢端黑色素瘤; ②原发灶及移行转移灶完全切除, 累及淋巴结的行区域淋巴结清扫; ③肿瘤*BRAF*的V600E位点或V600K位点突变; ④术后3个月内接受曲美替尼联合达拉非尼辅助治疗。排除标准: ①接受过抗黑色素瘤的全身治疗或放疗; ②临床或影像学证据表明术后存在残余的病灶; ③被诊断患有除黑色素瘤以外的其他恶性肿瘤。

### 1.2 治疗方案

口服达拉非尼(150 mg, 每日2次)+曲美替尼(2 mg, 每日1次), 治疗持续12个月或直到疾病复发或出现不可接受的毒性反应。如患者发生2级或更高级别的非血液学不良事件, 且无法通过常规处理缓解, 医师可进行剂量调整或中断治疗。

### 1.3 观察指标

本研究的主要终点为1年无复发生存率(relapse-free survival, RFS), 定义为从接受辅助治疗到疾病复发或因任何原因死亡的时间。安全性评估包括收集不良反应数据、临床实验室检测和体格检查结果以及生命体征。参考常见不良反应术语评定标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)确定每种不良反应的严重程度等级及其与药物的关系。

### 1.4 统计学处理

计量资料的统计描述采用均数±标准差或中位数(四分位数间距), 计数资料的统计描述采用*n*(%)。RFS采用Kaplan-Meier生存率曲线估算。数据分析采用SPSS 24.0版本Windows(IBM公司, Armonk, NY, USA)。

## 2 结果

### 2.1 患者临床资料

24例患者被纳入本研究, 患者人口统计数据见表1。其中男性7例, 女性17例, 中位年龄为50岁(27~70岁)。黑色素瘤的亚型: 20例为皮肤黑色素瘤, 3例为肢端黑色素瘤, 1例为起源不明

的黑色素瘤。所有患者均携带*BRAF*<sup>V600E</sup>(22例)或*BRAF*<sup>V600K</sup>突变(2例)。在24例患者中, 7例为黑色素瘤ⅢB期, 11例为ⅢC期, 3例为ⅢD期, 3例为Ⅲ期(具体分期不明)。24例患者中, 10例出现溃疡, 12例没有溃疡, 2例情况不明。截至2022年10月1日, 中位随访时间为12.5个月(6~38个月)。

表 1 24例恶性黑色素瘤患者临床资料

Variable	Number and proportion <i>n</i> (%)
Gender	
Male	7 (29.2)
Female	17 (70.8)
Histology	
Cutaneous	20 (83.3)
Acral	3 (12.5)
Unknown	1 (4.2)
Stage	
ⅢB	7 (29.2)
ⅢC	11 (45.8)
ⅢD	3 (12.5)
Ⅲ unspecified	3 (12.5)
Primary tumor ulceration	
Yes	10 (41.7)
No	12 (50)
Unknown	2 (8.3)
<i>BRAF</i> status	
V600E	22 (91.7)
V600K	2 (8.2)

### 2.2 疗效评估

截至2022年10月1日, 有12例(50.0%)患者完成了1年的辅助治疗。全部24例患者中有5例(20.8%)报告肿瘤复发。1年RFS率为76.2%(95% CI: 65.2%~87.2%)。在皮肤黑色素瘤亚组中, 1年RFS率为81.6%(95% CI: 71.6%~91.6%)。2例患者在辅助治疗期间复发, 均为远处转移; 3例患者在完成方案后复发, 其

中1例为局部复发，2例为远处转移。值得注意的是，有2例患者在完成治疗方案后1个月内复发。在首次复发时，4例患者发生了远处转移，1例患者为局部复发（图1）。

### 2.3 安全性评估

全部24例患者中，20例患者（83.3%）报告了至少1次不良事件，其中7例患者（29.2%）发生了3级或4级的严重不良反应。最常见的不良反应是发热、疲劳和恶心。有4例患者发生了脂膜炎，主要累及大腿及上肢（图2，表2）。1例患者（4.2%）因不良事件导致永久停药，2例患者（8.3%）因不良事件导致剂量调整，7例患者（29.2%）因不良事件导致用药中断。

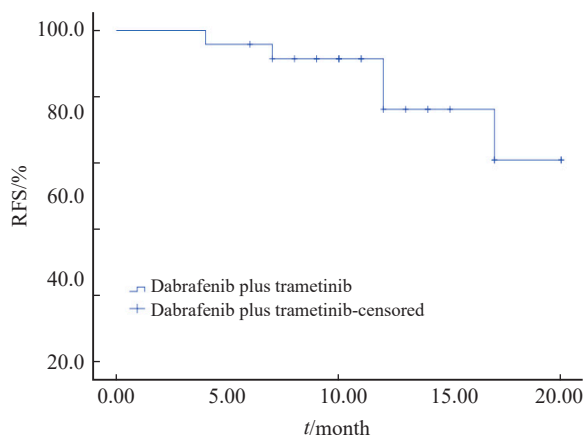


图1 24例恶性黑色素瘤患者的Kaplan–Meier生存曲线

Fig.1 Kaplan-Meier curves of RFS in 24 patients with malignant melanoma



图2 脂膜炎1例临床表现

Fig. 2 Clinical presentation of panniculitis in one patient

表2 达拉非尼联合曲美替尼辅助治疗的安全性概况

Tab. 2 Safety profile of dabrafenib plus trametinib adjuvant therapy		
Adverse event	Any grade	Grade 3 or 4
Any adverse event	20 (83.3)	7 (29.2)
Pyrexia	18 (75.0)	6 (25.0)
Fatigue	8 (33.3)	1 (4.2)
Nausea	7 (29.2)	1 (4.2)
Headache	7 (29.2)	1 (4.2)
Chills	6 (25.0)	0 (0.0)
Diarrhea	6 (25.0)	0 (0.0)
Rash	5 (20.8)	0 (0.0)
Vomiting	4 (16.7)	1 (4.2)
Arthralgia	4 (16.7)	0 (0.0)
Panniculitis	4 (16.7)	0 (0.0)
Cough	4 (16.7)	0 (0.0)
Elevated alanine aminotransferase	3 (12.5)	0 (0.0)
Elevated aspartate aminotransferase	3 (12.5)	0 (0.0)
Peripheral edema	2 (8.3)	0 (0.0)
Constipation	2 (8.3)	0 (0.0)
Hypertension	1 (4.2)	0 (0.0)
Decreased appetite	1 (4.2)	0 (0.0)
Erythema	1 (4.2)	0 (0.0)

### 3 讨 论

在Ⅲ期临床试验（COMBI-AD）中，达拉非尼联合曲美替尼作为辅助治疗被应用于*BRAF*基因V600E或V600K位点突变的黑色素瘤患者。在接受辅助靶向治疗患者队列中，1年RFS为88%，1年OS率为97%<sup>[12]</sup>。随访5年后，拉非尼联合曲美替尼联合治疗组中位RFS尚未达到，5年RFS为52%，5年无远处转移生存率为65%<sup>[13]</sup>。日本学者回顾性分析了36例日本黑色素瘤患者接受达拉非尼加曲美替尼辅助治疗的疗效和安全性<sup>[11]</sup>，总体人群1年RFS率为82.1%。本研究队列中，1年RFS率为76.2%（95% CI：65.2%~87.2%），

皮肤黑色素瘤亚组1年RFS率为81.6% (95% CI: 71.6%~91.6%)。尽管肢端恶性黑色素瘤是亚洲人黑色素瘤的主要亚型,但是中国及日本的入组病例中皮肤黑色素瘤亚型均占到80%以上,主要是因为皮肤黑色素瘤的*BRAF*突变率远高于肢端黑色素瘤。中国患者1年RFS率与日本患者相似,均低于高加索人。原因可能是中国及日本纳入患者分期相对更晚,COMBI-AD研究纳入的ⅢA及ⅢB的患者为58%,而中国和日本的研究都低于30%。

在高加索人群中,程序性死亡[蛋白]-1 (programmed death-1, PD-1) 单抗作为Ⅲ期可切除黑色素瘤患者的辅助治疗显示出显著的临床效益<sup>[14-15]</sup>。通过不同基线特征临床试验的间接比较表明,达拉非尼加曲美替尼辅助治疗的早期耐药发生率似乎低于PD-1单抗,但是在24个月的随访后两种治疗方法之间患者存活和无复发的比例几乎相似<sup>[12]</sup>。我们团队前期研究发现Ⅲ期皮肤及肢端恶性黑色素瘤患者接受帕博利珠单抗辅助治疗组6个月RFS率为77.7%<sup>[16]</sup>。有研究<sup>[17]</sup>报道,中国Ⅲ期皮肤恶性黑色素瘤经抗PD-1单抗辅助治疗组1年RFS率为77.8%,肢端恶性黑色素瘤经抗PD-1单抗辅助治疗组1年RFS率为50%。KEYNOTE-054临床试验<sup>[14]</sup>发现,高加索人群Ⅲ期皮肤黑色素瘤接受帕博利珠单抗辅助治疗组1年RFS率为75.4%,其中有44%的患者有*BRAF*突变。本研究队列中,皮肤黑色素瘤亚组1年RFS率为81.6%,略高于既往研究的抗PD-1单抗辅助治疗组的数据,与国外研究结论相似。作为恶性黑色素瘤辅助治疗药物,达拉非尼加曲美替尼在早期似乎比PD-1单抗更有优势,但是由于比较基于不同的研究基线,这个结论需要谨慎解读。

肢端黑色素瘤被认为对免疫疗法有明显的耐药性<sup>[18-19]</sup>。一项针对中国晚期黑色素瘤患者的临床试验表明,达拉非尼联合曲美替尼在肢端黑色素瘤亚组的有效率为83.3%,在非肢端黑色素瘤亚组的有效率为70.8%。尽管与非肢端患者相比,肢端亚组的中位PFS率和OS率稍低;肢端黑色素瘤患者的3年PFS率和OS率与皮肤黑色素瘤病例相似<sup>[20]</sup>。尽管本研究只纳入了3例肢端恶

性黑色素瘤患者,但是经过1年的中位随访时间后,仅有1例患者复发。

在COMBI-AD研究中,接受辅助靶向治疗的患者首次复发时,12%的患者出现局部复发,2%的患者出现局部复发和远处转移,22%的患者出现远处转移。来自于我们团队尚未正式发表的研究显示,恶性黑色素瘤辅助免疫治疗失败后首次复发中仅局部复发的占41%,远处复发的占47.5%,同时局部和远处复发的占11.5%。本研究中首次复发时,4例患者发生了远处转移,1例患者发生了局部复发。辅助靶向治疗失败后较辅助免疫治疗失败后,患者发生远处转移的可能性更大。

在COMBI-AD研究中,97%的患者发生了至少一次不良事件,26%的患者因不良事件导致永久停药,38%的患者因不良事件导致用药剂量减少,66%的患者因不良事件导致用药中断<sup>[12]</sup>。日本学者的回顾性分析发现,所有患者的任何不良反应发生率为69.7%,常见的不良反应包括发热和皮疹<sup>[11]</sup>。本研究中20例患者(83.3%)报告了至少一次不良事件,与联合治疗相关的最常见的不良事件是发热、疲劳和恶心,这些不良事件与既往关键试验中报道的相似。因不良事件导致永久停药、剂量减少、用药中断的患者较少,几乎所有与达拉非尼联合曲美替尼相关的不良事件都是短暂的,并在停止或中断治疗后得到解决。

值得注意的是,本研究中有4例(16.6%)女性患者发生了脂膜炎,主要累及大腿及上肢。意大利Consoli等<sup>[21]</sup>回顾性分析了52例接受达拉非尼联合曲美替尼治疗的晚期恶性黑色素瘤患者,发现脂膜炎的发生率达15.4%。在8例出现脂膜炎的患者中,7例是女性,1例是男性。所有病例均累及大腿,其中3例累及上肢。脂膜炎被认为是免疫系统激活的体内表现,脂膜炎的发生可能与*BRAF*和*MEK*抑制剂对晚期恶性黑色素瘤的更高的应答率相关。在本研究4例发生脂膜炎的患者中,仅有1例在用药12个月后出现局部复发。发生脂膜炎的患者似乎能从辅助靶向治疗中获取更多获益,但仍需更大样本研究论证。

本研究的局限性：首先，这项研究的样本量较小，亚组分析能力不足。其次，没有设定对照组进行直接比较。再次，随访时间短，仅能明确治疗短期获益。

本研究结果提示达拉非尼联合曲美替尼辅助治疗对具有*BRAF*基因V600位点突变的Ⅲ期黑色素瘤患者的短期获益及良好的耐受性。

**利益冲突声明：**所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 【参 考 文 献】

- [ 1 ] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [ J ] . CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.
- [ 2 ] GUO J, QIN S K, LIANG J, et al. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of melanoma (2015 edition) [ J ] . Chin Clin Oncol, 2016, 5(4): 57.
- [ 3 ] MAURER G, TARKOWSKI B, BACCARINI M. Raf kinases in cancer—roles and therapeutic opportunities [ J ] . Oncogene, 2011, 30(32): 3477–3488.
- [ 4 ] NIAULT T S, BACCARINI M. Targets of RAF in tumorigenesis [ J ] . Carcinogenesis, 2010, 31(7): 1165–1174.
- [ 5 ] ASCIERTO P A, KIRKWOOD J M, GROB J J, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma [ J ] . J Transl Med, 2012, 10: 85.
- [ 6 ] BARBOUR A P, TANG Y H, ARMOUR N, et al. BRAF mutation status is an independent prognostic factor for resected stage ⅢB and ⅢC melanoma: implications for melanoma staging and adjuvant therapy [ J ] . Eur J Cancer, 2014, 50(15): 2668–2676.
- [ 7 ] SI L, KONG Y, XU X W, et al. Prevalence of BRAF V600E mutation in Chinese melanoma patients: large scale analysis of BRAF and NRAS mutations in a 432–case cohort [ J ] . Eur J Cancer, 2012, 48(1): 94–100.
- [ 8 ] LONG G V, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma [ J ] . N Engl J Med, 2014, 371(20): 1877–1888.
- [ 9 ] ROBERT C, KARASZEWSKA B, SCHACHTER J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib [ J ] . N Engl J Med, 2015, 372(1): 30–39.
- [ 10 ] SI L, ZHANG X S, SHIN S J, et al. Open–label, phase Ⅱ a study of dabrafenib plus trametinib in East Asian patients with advanced *BRAF* V600–mutant cutaneous melanoma [ J ] . Eur J Cancer, 2020, 135: 31–38.
- [ 11 ] AMAGAI R, MUTO Y, KATO H, et al. Retrospective analysis of adjuvant therapy using dabrafenib plus trametinib in Japanese patients with advanced melanoma: analysis of 36 cases [ J ] . Melanoma Res, 2021, 31(6): 575–578.
- [ 12 ] LONG G V, HAUSCHILD A, SANTINAMI M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage Ⅲ BRAF–mutated melanoma [ J ] . N Engl J Med, 2017, 377(19): 1813–1823.
- [ 13 ] DUMMER R, HAUSCHILD A, SANTINAMI M, et al. Five–year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage Ⅲ melanoma [ J ] . N Engl J Med, 2020, 383(12): 1139–1148.
- [ 14 ] EGGERMONT A M M, BLANK C U, MANDALA M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage Ⅲ melanoma [ J ] . N Engl J Med, 2018, 378(19): 1789–1801.
- [ 15 ] YOKOTA K, UCHI H, UHARA H, et al. Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage Ⅲ/Ⅳ melanoma: Japanese subgroup analysis from the phase 3 CheckMate 238 study [ J ] . J Dermatol, 2019, 46(12): 1197–1201.
- [ 16 ] LI T, JIA D D, TENG L S. Adjuvant pembrolizumab versus high–dose interferon  $\alpha$ –2b for Chinese patients with resected stage Ⅲ melanoma: a retrospective cohort study [ J ] . Invest New Drugs, 2020, 38(5): 1334–1341.
- [ 17 ] LI J J, WANG J H, LI D D, et al. Adjuvant PD–1 inhibitor versus high–dose interferon  $\alpha$ –2b for Chinese patients with cutaneous and acral melanoma: a retrospective cohort analysis [ J ] . Dermatol Ther, 2021, 34(5): e15067.
- [ 18 ] SI L, ZHANG X S, SHU Y Q, et al. A phase Ⅰ b study of pembrolizumab as second–line therapy for Chinese patients with advanced or metastatic melanoma (KEYNOTE–151) [ J ] . Transl Oncol, 2019, 12(6): 828–835.
- [ 19 ] RIBAS A, HAMID O, DAUD A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma [ J ] . JAMA, 2016, 315(15): 1600–1609.
- [ 20 ] MAO L L, DING Y, BAI X, et al. Overall survival of patients with unresectable or metastatic *BRAF* V600–mutant acral/cutaneous melanoma administered dabrafenib plus trametinib: long–term follow–up of a multicenter, single–arm phase Ⅱ a trial [ J ] . Front Oncol, 2021, 11: 720044.
- [ 21 ] CONSOLI F, MANGANONI A M, GRISANTI S, et al. Panniculitis and vitiligo occurring during BRAF and MEK inhibitors combination in advanced melanoma patients: potential predictive role of treatment efficacy [ J ] . PLoS One, 2019, 14(4): e0214884.

(收稿日期：2022-11-09 修回日期：2022-12-01)